



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ  
ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ"**

υπό

**ΝΙΚΗΣ Γ. ΓΚΕΝΑ**

**Νοσηλεύτριας**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Μάλλη Φωτεινή, Πνευμονολόγος

Αναπλ. Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Επιστημονική Υπεύθυνη Ιατρείου Πνευμονικής Εμβολής ΠΠΓΝΛ

**Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:**

1. Μάλλη Φωτεινή, Πνευμονολόγος, Αναπλ. Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιστημονική Υπεύθυνη Ιατρείου Πνευμονικής Εμβολής ΠΠΓΝΛ

2. Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τ. Πρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3. Κώτσιου Ουρανία, MD, PhD, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Αναπληρωματικό μέλος:** Ντάιος Γεώργιος, Ιατρός –Παθολόγος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική Κλινική& Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Primary prevention of pulmonary embolism in medical patients

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με αφορμή την δημιουργία αυτής της διπλωματικής εργασίας και κατ' επέκταση την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν και υποστήριξαν την προσπάθεια μου. Ταυτόχρονα ολοκληρώνεται και ένας κύκλος- κεφάλαιο της ακαδημαϊκής μου πορείας για το οποίο είμαι ευγνώμων σε όλους τους καθηγητές μου που μου δίδαξαν τη νέα γνώση και κατάφερα να διευρύνω τους ορίζοντες μου.

Ιδιαίτερη μνεία θέλω να κάνω στο πρόσωπο της επιβλέπουσας καθηγήτριας μου, κας Μάλλη Φωτεινής, που στάθηκε αρωγός και πολύτιμος βοηθός στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στον πρόεδρο του μεταπτυχιακού προγράμματος κο Ματσάγκα Μιλτιάδη που θέλησε να μοιραστεί μαζί μας την εξειδικευμένη γνώση πάνω στη θρόμβωση και την αντιθρομβωτική αγωγή και δημιούργησε αυτό το άρτια οργανωμένο πρόγραμμα σπουδών.

## Περίληψη

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την μία από τις δύο μορφές της θρομβοεμβολικής νόσου. Είναι η πιο σοβαρή και απειλητική για τη ζωή μορφή της καθώς αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Η εμφάνιση της είναι κατά μέσο όρο 120 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού. Η παρουσία της σχετίζεται με την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου, κληρονομικών και επίκτητων. Η θεραπεία της στηρίζεται στα αντιπηκτικά.

Η πρωτογενής πρόληψη βασίζεται στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που, σε συνδυασμό με τον υπολογισμό του θρομβωτικού κινδύνου κάθε ασθενή, σηματοδοτούν την έγκαιρη εφαρμογή των προφυλακτικών μέτρων που είναι είτε φαρμακευτικά, είτε μηχανικά ή συνδυασμός και των δύο.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύθηκαν σύγχρονες μελέτες που περιελάμβαναν παθολογικούς ασθενείς και κυρίως οξέος πάσχοντες. Οι κατηγορίες στις οποίες βρίσκεται άμεση εφαρμογή η προφυλακτική αντιμετώπιση έναντι της πνευμονικής εμβολής είναι οι ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας και οι ασθενείς με λοιμώξεις (ιδίως λοίμωξη COVID-19) που παραμένουν κλινίκοι για πολλές ημέρες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν υπεροχή στη χρήση ηπαρινών (κλασικής ή μικρού μοριακού βάρους), ενώ η χρήση νεότερων αντιπηκτικών ενδείκνυται για ασθενείς που είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος αγωγή και χορηγούνται κυρίως σε περίπτωση παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης μετά το εξιτήριο. Τα μηχανικά μέσα χρησιμοποιούνται επικουρικά των φαρμακευτικών, ενώ μόνα τους (με υπεροχή των συσκευών διαλλείπουσας συμπίεσης) σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης των φαρμακευτικών.

**Λέξεις- Κλειδιά:** πνευμονική εμβολή, πρωτογενής πρόληψη, παθολογικοί ασθενείς, οξέος πάσχοντες ασθενείς, ηπαρίνη, άμεσος δρόμος από του στόματος αντιπηκτικά, συσκευές διαλλείπουσας συμπίεσης

## Abstract

Pulmonary embolism (PE) is one of the two forms of venous thromboembolic disease. PE is the most dangerous and fatal form of the disease because if it stays undiagnosed and untreatable, can lead to death. Its appearance is about 120 cases in 100.000 persons. Its presence is associated with hereditary and acquired risk factors. The therapy is the anticoagulants.

The primary prevention of pulmonary embolism is based on the recognition of risk factors that, in combination with the estimated thromboembolic risk, results in the early initiation of prophylaxis, which is either pharmaceutical or mechanical, or both.

This review analyses current trials in medical patients and especially in critically ill patients. The main patients' categories that the primary prevention is needed are patients with stroke, hospitalized in intensive care units and those with infections and reduced mobility (including COVID-19 patients).

The results demonstrate superiority in the use of heparin (unfractionated and low molecular weight), while the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is indicated only in patients that can take oral medicine and mainly in the long- term prevention after discharge. The mechanical prophylactic means are used in combination with the pharmacological means or alone, as monotherapy (favours intermittent pneumatic compression), only in cases of restricted contraindication of pharmacological measures.

**Key words:** pulmonary embolism, primary prevention, medical patients, critically ill patients, heparin, direct oral anticoagulants, intermittent pneumatic compression

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	9
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	9
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	9
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	13
1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	15

### B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	17
2.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	17
2.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	18
2.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	20
2.5 ΟΡΙΣΜΟΙ.....	23

#### Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	25
3.2 ΜΕΤΡΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ	
3.2.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	30
3.2.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ/ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	32
3.3 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	34
3.3.1 ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	35
• ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΕΕ.....	35
• ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	38
• ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19.....	41

#### Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 43 |

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44
-------------------	----



## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ) ορίζεται η ενσφήνωση θρόμβου εντός της κύριας πνευμονικής αρτηρίας ή εντός κλάδου αυτής. Σε μικρότερο ποσοστό περιπτώσεων αφορά στην ενσφήνωση άλλου υλικού (λίπος, αέρας, αμνιακό υγρό κλπ) εντός του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου. Η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση αποτελούν ενιαία κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα και είναι οι δύο εκδηλώσεις της θρομβοεμβολικής νόσου [1].

### 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η θρομβοεμβολική νόσος, είναι η τρίτη κατά σειρά συχνότητας καρδιαγγειακή νόσος παγκοσμίως. Η ετήσια επίπτωση της ΠΕ κυμαίνεται από 39-115 ανά 100.000 πληθυσμού. Η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου είναι 8 φορές μεγαλύτερη σε ηλικίες άνω των 80 ετών σε σχέση με ηλικίες κάτω από τα 50 έτη [2]. Παρατηρείται αυξητική τάση στην ετήσια επίπτωση της ΠΕ τα τελευταία χρόνια [3], [4], [5], [6]. Μαζί με την αυξημένη ηλικία, η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση φλεβοθρόμβωσης [7]. Η ετήσια επίπτωση της ΠΕ είναι μεγαλύτερη για τους άντρες σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [8] [3]. Η μαύρη φυλή έχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου [9], [10].

Οι διαμένοντες σε οίκους ευγηρίας έχουν παραπλήσιο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου με νοσηλευόμενους ασθενείς, όμως η επιδημιολογία της νόσου σε τέτοιες δομές δεν είναι ξεκάθαρη και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα [11].

### 1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου στηρίζονται στις αρχές της τριάδας του Virchow, τη φλεβική στάση, τη βλάβη του ενδοθηλίου και την υπερπηκτικότητα [12]. Ωστόσο, όσον αφορά τις φλεβικές θρομβώσεις, η ενδοθηλιακή βλάβη δεν είναι τόσο σημαντική παράμετρος όσο τα άλλα δύο σκέλη [13]. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες, τους κληρονομικούς και τους επίκτητους [12]. Ένας άλλος διαχωρισμός αφορά τη βαρύτητα τους ως προς την συχνότητα εμφάνισης ΠΕ και φαίνεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου- Μεταφρασμένο και προσαρμοσμένο από την παραπομπή [2]**

Παράγοντες υψηλού κινδύνου	Παράγοντες μετρίου κινδύνου	Παράγοντες χαμηλού κινδύνου
Κάταγμα κάτω άκρου	Αρθροσκόπηση γόνατος	Ακινητοποίηση > 3 ημερών
Νοσηλεία (τους τελευταίους 3 μήνες) λόγω ΚΑ/ΚΜ	Αυτοάνοσα νοσήματα	Ακινησία λόγω πολύωρου ταξιδιού
Αρθροπλαστική ισχίου/γόνατος	Μετάγγιση αίματος	Αρτηριακή Υπέρταση
Μείζων τραύμα	Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες	Σακχαρώδης Διαβήτης
OEM (τους τελευταίους 3 μήνες)	Ενδοφλέβιοι καθετήρες	Αυξημένη ηλικία
Γνωστή θρομβοεμβολική νόσος	Χημειοθεραπεία	Λαπαροσκοπική επέμβαση
Τραύμα ΣΣ	ΣΚΑ/Αναπνευστική ανεπάρκεια	Ακραία σωματικά βάρη (Παχύσαρκοι, Λιποβαρείς)
	Παράγοντες ερυθροποίησης	Εγκυμοσύνη
	Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Κιρσοί κάτω άκρων
	Τεχνητή γονιμοποίηση	
	Λήψη αντισυλληπτικών δισκίων	
	Περίοδος λοχείας	
	Λοίμωξη (πνευμονία, ουροποιητικού, HIV)	
	ΙΦΝΕ	
	Καρκίνος	
	AEE	
	Επιτολής φλεβοθρόμβωση	
	Θρομβοφυλία	

#### 1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι περισσότερες περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής προέρχονται από θρόμβους στο φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και της πυέλου. Μικρότερο ποσοστό αφορά έμβολα προερχόμενα από τα άνω άκρα και συνήθως σχετίζονται με ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, βηματοδότη, εμφυτεύσιμου απινιδωτή [12]. Όταν ένα έμβολο αποκολληθεί μεταναστεύει μέσω του φλεβικού δικτύου και εισέρχεται στη δεξιά καρδιά και ενσφηνώνεται σε κλάδους των πνευμονικών αρτηριών. Πιο σπάνια το έμβολο είναι αμνιακό υγρό κατά τον τοκετό, λίπος σε κατάγματα μακρών οστών και τοποθέτηση προσθετικών ορθοπεδικών υλικών, μυελός των οστών σε κατάγματα σπονδυλικής στήλης, αέρας, συνήθως από λάθος χειρισμό κατά την εισαγωγή ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα, νεοπλασματικά κύτταρα σε μεταστατικούς όγκους ή τέλος, σπητικά έμβολα. Οι δύο κύριες επείγουσες καταστάσεις που δημιουργούνται από την ΠΕ είναι η διαταραχή των αερίων αίματος και η αιμοδυναμική αστάθεια.

##### Διαταραχή αερίων αίματος

Οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν στην υποξαιμία και υποκαπνία είναι οι διαταραχές αερισμού- αιμάτωσης, οι διαταραχές διάχυσης του οξυγόνου στις κυψελίδες,

ενδοπνευμονικά shunts, ενδοκαρδιακό shunt και η μειωμένη πίεση οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα. Τα έμβολα αποκολλώνται από το σημείο δημιουργίας τους και μέσω του φλεβικού δικτύου καταλήγουν στις δεξιές κοιλότητες της καρδιάς και ενσφηνώνονται στην πνευμονική αρτηρία ή σε μικρότερο κλάδο/ κλάδους. Κάποιες κυψελίδες δεν αιματώνονται λόγω της παρεμπόδισης της κυκλοφορίας, ωστόσο αερίζονται φυσιολογικά, αυξάνοντας τον νεκρό χώρο και διαταράσσουν τη σχέση αερισμού- αιμάτωσης (mismatch). Η συγκέντρωση επιφανειοδραστικού παράγοντα μειώνεται λόγω διακοπής της τριχοειδικής ροής της πνευμονικής αρτηρίας στην περιοχή της εμβολής, με ακόμα μεγαλύτερη μείωση της διατασιμότητας. Έτσι, περίπου ένα 24ωρο μετά την αρχική εμβολή συμβαίνει σύμπτωση των κυψελίδων και ατελεκτασία [1].

Η διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων οφείλεται και στην ανάπτυξη ενδοπνευμονικού shunt όπου υπάρχει αγγειακή παράκαμψη και ροή του αίματος από δεξιά προς τα αριστερά. Η παθογένεια του μπορεί να οφείλεται είτε στη διάνοιξη προϋπαρχουσών πνευμονικών αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων, λόγω της αυξημένης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, είτε στην εμφάνιση της ατελεκτασίας και του πνευμονικού οιδήματος. Ο θρόμβος εκκλύει αγγεοσυσπαστικές και βρογχοσυσπαστικές ουσίες (σεροτονίνη, προσταγλαδίνες, ισταμίνη) που επιδεινώνουν τη βρογχοσύσπαση, αυξάνουν τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου των τριχοειδών, και δημιουργούν πνευμονικό οίδημα [1] [20].

Το ενδοκαρδιακό shunt από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο προκαλείται από τη διάνοιξη του ωοειδούς τρήματος. Το ωοειδές τρήμα αποτελεί μία μεσοκολπική επικοινωνία και είναι ανοιχτό κατά την εμβρυϊκή περίοδο και κλείνει μετά τη γέννηση. Η σημαντική αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία μετά από μαζική πνευμονική εμβολή προκαλεί ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο με αποτέλεσμα τη διάνοιξη του ωοειδούς τρήματος και τη διαφυγή αίματος μεταξύ των κόλπων [12] [20].

Η πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $PaO_2$ ) επηρεάζεται από την πίεση του οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα ( $PvO_2$ ). Όταν υπάρχει shunt η πίεση που προκύπτει είναι αυτή του μεικτού αίματος (οξυγονομένου και διαφεύγοντος). Όταν υπάρχει διαταραχή αερισμού- αιμάτωσης η  $PaO_2$  θα εξαρτηθεί από το αν το φλεβικό αίμα διέρχεται από περιοχές με υψηλή σχέση αερισμού- αιμάτωσης, οπότε οξυγονώνεται

ικανοποιητικά ή το αντίθετο [1]. Η ταχυκαρδία και ο μειωμένος όγκος παλμού που συχνά συνοδεύουν μία ΠΕ συμβάλλουν στην υποξαιμία γιατί το αίμα διέρχεται γρήγορα από τις κυψελίδες και δεν προλαβαίνει να ανταλλάξει τα αέρια και να γίνει κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο [12]. Αντίστοιχα, οι κυτοκίνες οδηγούν σε βρογχόσπασμο, μειώνεται η ενδοτικότητα του πνεύμονα, υπάρχει αυξημένο έργο αναπνοής που οδηγεί σε μυικό κάματο και υπερκαπνία. Συνέπεια όλων αυτών είναι η υποαιμάτωση του εγκεφαλικού στελέχους, που είναι υπεύθυνο για την αντιρρόπηση της υποξαιμίας μέσω του υπεραερισμού, και καρδιοαναπνευστική κατάρρευση.

### Αιμοδυναμική αστάθεια

Η εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς πριν την εμβολή. Σε ασθενείς με συννοσηρότητες καρδιαγγειακού/ πνευμονικού συστήματος ακόμη και μια μικρή εμβολή μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αιμοδυναμική αστάθεια [12].

Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της ΠΕ εξαρτώνται από το μέγεθος του/των εμβόλων και το μέγεθος της απόφραξης, το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο συμβαίνει η βλάβη και την προηγούμενη αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή. Όταν τα έμβολα είναι μικρά δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την κυκλοφορία. Οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία αυξάνονται με την απόφραξη αρκετών κλάδων, όμως η χωρητικότητα της κυκλοφορίας της πνευμονικής αρτηρίας είναι τέτοια που η πίεση δεν αυξάνεται ακόμη και μετά από απόφραξη στο 50% των αγγείων της, σε υγιές άτομο. Αν η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία υπερβεί τα 40 mmHg (πίεση που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της κυκλοφορίας με  $\frac{3}{4}$  απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας) τότε η δεξιά κοιλία θα καμφθεί ακόμη και αν είναι υγιής. Όταν η απόφραξη γίνει βαθμιαία η δεξιά κοιλία έχει χρόνο να υπερτραφεί και να παχύνει τα τοιχώματα της ώστε να δέχεται πιέσεις έως και 90 mmHg χωρίς να καμφθεί [1] [20] [21].

Η καρδιακή παροχή πέφτει τη στιγμή της εμβολής όμως αποκαθίσταται γρήγορα λόγω αντιρροπιστικών μηχανισμών που λαμβάνουν δράση. Συγκεκριμένα, ανοίγουν κάποια κλειστά πνευμονικά τριχοειδή σε περιοχές που δεν είναι αποφραγμένες, το αρτηριακό αίμα υποξυγονώνεται, διεγείρεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και εκλύει ουσίες με ινώτροπο δράση και αυξάνεται ο όγκος παλμού μέσω του νόμου Frank- Starling. Όταν δεν συνυπάρχει καρδιοπνευμονική πάθηση η παρατεταμένη πτώση της καρδιακής παροχής συνεπάγεται μεγάλη απόφραξη [1] [20].

Ο θρόμβος προκαλεί μηχανική απόφραξη και παραγωγή κυτοκινών. Η απότομη αύξηση της πίεσης στη δεξιά κοιλία οδηγεί σε διάταση της. Η αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία οδηγεί σε αύξηση της τοιχωματικής τάσης και παράταση του χρόνου συστολής της δεξιάς κοιλίας. Το μεταφορτίο της καρδιάς αυξάνεται από την πίεση που ασκείται από την παρακώλυση του πνευμονικού δικτύου από τα έμβολα και την αγγειοσυστολή που προκαλεί η απελευθέρωση αγγειοσπαστικών μεσολαβητών [21]. Η παράταση της συστολής της δεξιάς κοιλίας, κατά την πρόωπη διαστολική περίοδο της αριστερής κοιλίας, προκαλεί ασύγχρονη κινητικότητα των κοιλιών. Αυτό οδηγεί σε πίεση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά (χαρακτηριστικό D shape της καρδιάς) και μειωμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας κατά τη διαστολή, δηλαδή μείωση του προφορτίου. Ελαττώνεται ο όγκος της διαστολικής πληρώσεως και η διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας (αύξηση του τελοδιαστολικού της όγκου) και η αύξηση της τοιχωματικής της τάσης παρεμποδίζουν τη στεφανιαία αιμάτωση. Ταυτοχρόνως, η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, σε συνδυασμό με την ταχυκαρδία, αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου στη δεξιά κοιλία. Επίσης, σε αυτή την περίπτωση μπορεί να συμβεί ισχαιμία τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής κοιλίας. Η σοβαρή υποξαιμία και το αυξημένο έργο της δεξιάς κοιλίας μειώνουν την παροχή αίματος και οξυγόνου στα στεφανιαία αγγεία με αποτέλεσμα την εμφάνιση στηθαγχικού πόνου και την αυξημένη τιμή τροπονίνης.

Λαμβάνοντας υπ' όψη την ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας ως επικρατέστερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με μαζική ΠΕ, η θεραπεία επαναιμάτωσης είναι η πιο σημαντική απόφαση στην οξεία φάση που βοηθά σημαντικά στη μείωση της θνητότητας και έχει ως αποτέλεσμα κλινική ανταπόκριση σε πάνω από 90% των περιπτώσεων [20]

## 1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής είναι δύσκολη, ειδικά όταν συνυπάρχει καρδιοπνευμονική πάθηση και η κλινική εικόνα είναι κοινή με αυτή άλλων παθήσεων. Τα συμπτώματα δεν είναι ούτε ευαίσθητα, ούτε ειδικά. Για να τεθεί η διάγνωση της ΠΕ δεν είναι αρκετή μόνο η συμπτωματολογία μα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη μια σειρά από παραμέτρους. Η κλινική εκτίμηση, οι παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο και απλές διαγνωστικές εξετάσεις

κατηγοριοποιούν την πιθανότητα ΠΕ σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή [14]. Τα συχνότερα συμπτώματα και σημεία είναι:

- δύσπνοια αιφνίδιας έναρξης ή προοδευτική
- ταχύπνοια
- θωρακικός πόνος (πλευριτικός ή οπισθοστερνικός)
- αιμόπτυση
- συγκοπτικό επεισόδιο

Όταν κάποιο από αυτά τα ευρήματα συνδυάζεται με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που υποδηλώνουν επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας, παρουσία παραγόντων κινδύνου και υποξαιμία- υποκαπνία από τις τιμές των αερίων αρτηριακού αίματος η πιθανότητα ΠΕ είναι μεγάλη. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις που μία πνευμονική εμβολή ανευρίσκεται τυχαία σε αξονική θώρακος που πραγματοποιείται για διερεύνηση άλλης αιτίας [2], [14], [15].

#### *Κλινική διερεύνηση*

Η μέτρηση της αποδόμησης των προϊόντων ινικής (D-dimer) μπορεί πολλές φορές να μην έχει διαγνωστική αξία παρά το ότι η αυξημένη τιμή συνδέεται με θρομβοεμβολική νόσο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η τιμή επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς (>80 έτη), την παρουσία κακοήθειας, το τραύμα, τη λοίμωξη και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις [16]. Η μέτρηση των D-dimer με τη μέθοδο ELISA έχει μεγαλύτερη ευαισθησία (96-98%), όμως πάλι θα πρέπει να αξιολογείται μαζί με την κλινική υποψία και να συνεκτιμάται μόνο σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση πιθανότητα ΠΕ [17].

Οι απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση είναι η αξονική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών (CTPA) [17] [18]. Το σπινθηρογράφημα αερισμού/ αιμάτωσης (V/Q scan), που είναι η επόμενη επιλογή επί αντενδείξεως CTPA, και η τομογραφία αερισμού/ αιμάτωσης χαμηλής εκπομπής φωτονίων (V/Q SPECT) προϋποθέτουν την απουσία καρδιοπνευμονικής πάθησης και αποκλείουν την ΠΕ εάν είναι φυσιολογικά [19]. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (TTE) φανερώνει πληροφορίες για την δεξιά κοιλία και την ύπαρξη θρόμβων στις καρδιακές κοιλότητες. Χρησιμοποιείται στον αλγόριθμο διάγνωσης σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια [20]. Η πνευμονική αγγειογραφία θεωρούνταν έως πρότινος

η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, έχει, όμως, παραγκωνιστεί λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα και λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας της CTPA [21]. Τέλος, η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) έχει χαμηλή ευαισθησία και δεν μπορεί να αποκλείσει την περίπτωση ΠΕ.

## 1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά την αρχική αξιολόγηση ως προς την πιθανότητα ύπαρξης πνευμονικής εμβολής η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει α) αμέσως σε περιπτώσεις ενδιάμεσης/ υψηλής κλινικής πιθανότητας, ταυτόχρονα με τον διαγνωστικό έλεγχο και β) αφού ολοκληρωθεί ο έλεγχος και τεθεί η διάγνωση, σε περιπτώσεις χαμηλής πιθανότητας. Η άμεση έναρξη της θεραπείας έχει ως στόχο τον περιορισμό της έκτασης του θρόμβου, την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την αποτροπή καρδιοπνευμονικής αστάθειας και την μείωση του κινδύνου για μακροχρόνιες επιπτώσεις [22], [23].

Τα αντιπηκτικά είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της ΠΕ. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, που συνδέεται με την οξεία ΠΕ, η άμεση και αποτελεσματική θεραπεία αποτρέπει το θάνατο. Το ποσοστό θνητότητας πέφτει κάτω από 10% σε αυτούς που αντιμετωπίζονται αμέσως με αντιπηκτική αγωγή, ενώ οι περισσότεροι θάνατοι σχετίζονται με μη λήψη αγωγής. Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια έχει θέση η θρομβόλυση και η νοσηλεία τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ στους σταθερούς ασθενείς η θεραπεία ξεκινά με την επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού [22] [23].

## Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΜΕΘΟΔΟΣ

### 2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πρόληψη αποτελεί βασικό κομμάτι της περίθαλψης του ασθενούς και καταλαμβάνει όλο και μεγαλύτερο μέρος στην ιατρική και νοσηλευτική διεργασία. Είναι γνωστό πως με εφαρμογή κατάλληλων μέτρων και εξετάσεων προλαμβάνονται πολλά επεισόδια νόσων που οδηγούν στο θάνατο. Ακόμη, όμως, και να μην είναι θανατηφόρα η έκβαση, πολλές φορές οι ασθενείς ταλαιπωρούνται και υποβάλλονται σε πλήθος εξετάσεων λαμβάνοντας μεγάλες δόσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Οι ασθενείς με χρόνια ή οξεία προβλήματα υγείας απαιτούν πολύ συχνά νοσηλεία σε νοσοκομειακά ιδρύματα. Οι παράγοντες κινδύνου που ακολουθούν μία νοσηλεία μικρής ή μεγάλης διάρκειας, αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου. Η εμφάνιση ενός εμβολικού επεισοδίου κατά τη νοσηλεία ενός παθολογικού ασθενή είναι συχνό φαινόμενο και συνδέεται με κακή πρόγνωση. Η εκδήλωση της θρομβοεμβολικής νόσου με ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης καθυστερεί την ανάρρωση του ασθενή, τη γρήγορη κινητοποίηση του και το εξιτήριο. Η εκδήλωση ενός επεισοδίου ΠΕ εκτός από αυτές τις παραμέτρους ενέχει τον κίνδυνο θανάτου του ασθενούς, ειδικά σε περιπτώσεις μαζικών πνευμονικών εμβολών.

Έτσι, έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην πρωτογενή πρόληψη των επεισοδίων πνευμονικής εμβολής των παθολογικών ασθενών με σκοπό τη βελτίωση της πορείας και την καλή έκβαση τους. Η διπλωματική αυτή μελέτη- ανασκόπηση στηρίζεται σε ήδη υπάρχουσες μελέτες και έρευνες πάνω σε βασικές ομάδες παθολογικών ασθενών, με εξαίρεση την κακοήθεια, που απαιτούν νοσηλεία και στοχεύει να αναδείξει τα φαρμακευτικά και μηχανικά μέτρα που είναι διαθέσιμα ως πρωτογενής πρόληψη και εστιάζει στο κατά πόσο η συστηματική χρήση τους αποτρέπει την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής.

### 2.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη σύνταξη της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγινε έπειτα από αναζήτηση στις βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων PubMed, Elsevier και στη μηχανή αναζήτησης Google Scholar και ScienceDirect. Οι

λέξεις- κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κοινές για όλες τις βάσεις αναζήτησης και ήταν «primary prevention», «vte prophylaxis», «pulmonary embolism», «medical patients». Ειδικά, αναζητήθηκαν οι όροι «vte prophylaxis in stroke», «vte prophylaxis in ICU», «vte prophylaxis for COVID-19 patients».

Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν ως φίλτρα η ημερομηνία άρθρων μετά το 2010 και οι τύποι άρθρων μετα-αναλύση, κλινική δοκιμή και τυχαιοποιημένη μελέτη. Από το PubMed προέκυψαν 160 αποτελέσματα, από το Elsevier 154 και από το Google Scholar 52. Ακόμη, αναζητήθηκαν οι εξής κατευθυντήριες οδηγίες: «2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)», «Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines», «American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients», «European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke», «Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας κλινικός οδηγός από το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή και τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών». Επίσης, μελετήθηκαν οι σχετικές με το θέμα βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών και όσες χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφία της εργασίας.

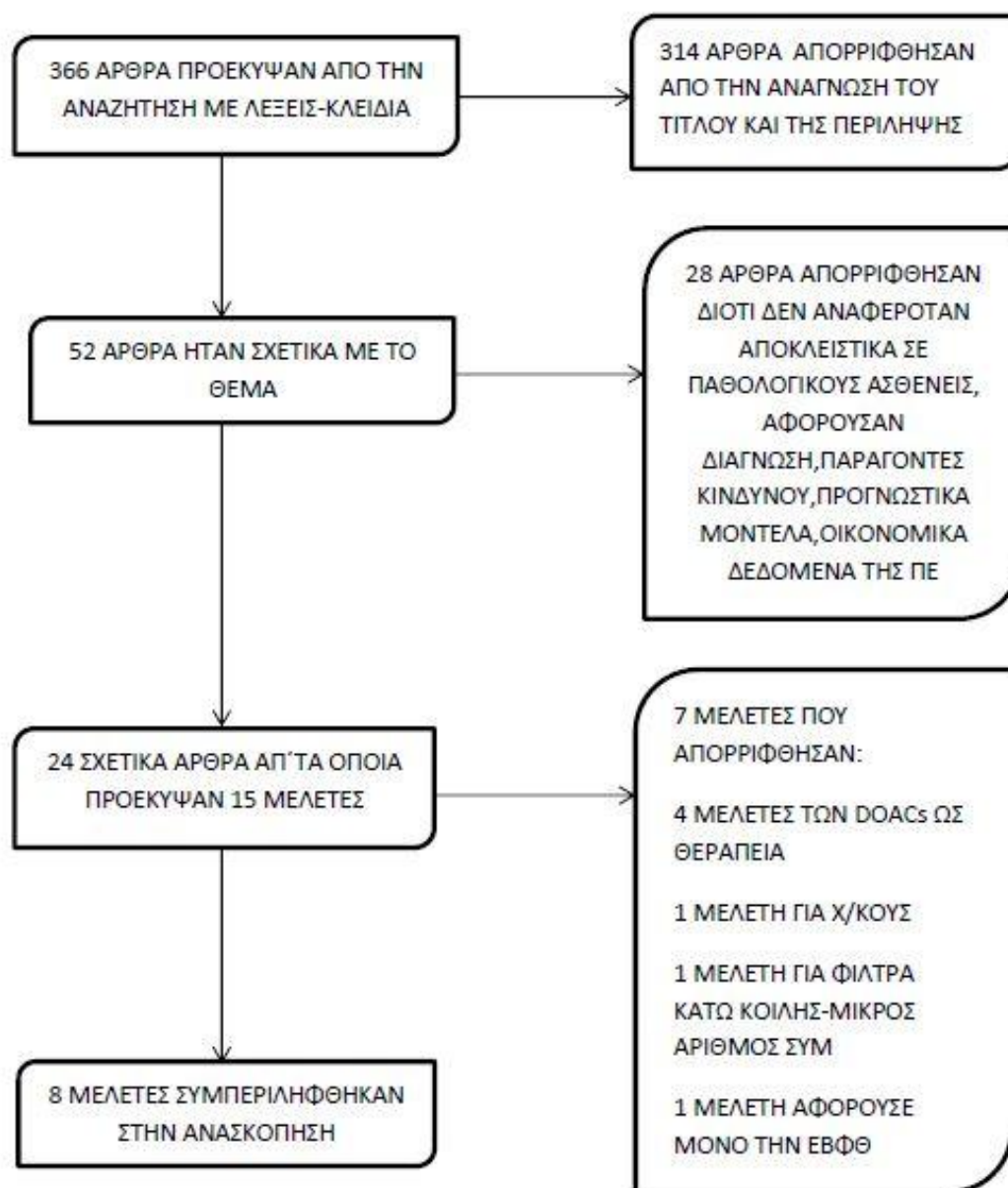
### 2.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας επιλέχθηκαν παθολογικοί ασθενείς με εξαίρεση τους καρκινοπαθείς ασθενείς. Αυτή η ομάδα ασθενών αποκλείστηκε εξ' αρχής διότι είναι μία ομάδα που έχει αναλυθεί από πολλούς ερευνητές ως προς το αντικείμενο της θρόμβωσης. Οι παθολογικοί ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους οξέος πάσχοντες και τους χρονίως πάσχοντες. Ακολούθως, έγινε αναζήτηση για 3 μεγάλες κατηγορίες παθολογικών ασθενών: τους χρονίως πάσχοντες με παθολογικά προβλήματα, τους παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και τους ασθενείς με εγκεφαλικά.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων αποκλείστηκαν μελέτες γραμμένες σε άλλες γλώσσες πέραν των αγγλικών και αυτές που αφορούσαν παιδιά. Αποκλείστηκαν μελέτες μόνο με χειρουργικούς ασθενείς καθώς και αυτές που αφορούσαν τη δευτερογενή πρόληψη της νόσου. Απορρίφθηκαν μελέτες που αφορούσαν διάγνωση, παράγοντες κινδύνου, προγνωστικά μοντέλα, αξιολόγηση ενδονοσοκομειακών πρακτικών και οικονομικό κόστος θεραπείας, ωστόσο χρησιμοποιήθηκαν στο γενικό μέρος της εργασίας.

Μετά την εφαρμογή των φίλτρων και τον αποκλεισμό, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, έμειναν 33 άρθρα από την αναζήτηση «vte prophylaxis and medical patients» και 11 από «primary prevention and pulmonary embolism and medical patients».

Για την έκβαση της μελέτης σχεδόν όλα τα αποτελέσματα αφορούσαν την πρωτογενή πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου σε παθολογικούς ασθενείς, που όμως λήφθηκαν υπ' όψη διότι η πνευμονική εμβολή είναι η μία απ' τις δύο εκδηλώσεις της νόσου και η πρόληψη ανάμεσα τους δεν διαφέρει ούτε σε φαρμακευτικά, ούτε σε μηχανικά μέσα.



Εικόνα 1: διάγραμμα ροής αναζήτησης

## 2.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Από τις μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία αναλύθηκαν όλες οι μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, χρήση σύγχρονων δεδομένων και προφυλακτικών μέσων και λόγω δημοσίευσής τους σε αξιόπιστα, γνωστά περιοδικά.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει κάποιες από τις πιο σημαντικές μελέτες με τα εξής στοιχεία: διακριτικός τίτλος μελέτης (εάν υπάρχει), όνομα πρώτου συγγραφέα,

περιοδικό και έτος δημοσίευσης, είδος μελέτης, τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν μέρος και το είδος της θρομβοπροφύλαξης που χρησιμοποιήθηκε.

ΤΙΤΛΟΣ	ΟΝΟΜΑ 1 <sup>ΟΥ</sup> ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	ΕΤΟΣ	ΕΙΔΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΕΙΔΟΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ
EXCLAIM	Russell D. Hull,	ACP Journal	2010	τυχαιοποιημένη	4995	Enoxaparin 40mg sc vs placebo
ADOPT	Samuel Z. Goldhaber	NEJM	2011	τυχαιοποιημένη	4495	Apixban 2.5mg tw/d vs enoxaparin 40mg sc
MAGELLAN	Alexander T. Cohen	NEJM	2013	Τυχαιοποιημένη	5931	Enoxaparin 40mg sc o/d vs rivaroxaban 10mg o/d
MARINER	Alex C. Spyropoulos	NEJM	2018	τυχαιοποιημένη	12019	Rivaroxaban 10mg/twice vs placebo (45d post-discharge)
APEX	C. Michael Gibson	American Heart Journal	2017	τυχαιοποιημένη	7441	Betrixaban 40mg vs 80mg
HESTIA	Zondag W.	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2011	πολυκεντρική μελέτη κοόρτης	338	sc LMWH (nadroparin)+VKA follow up
Comparison of Knee-High and Thigh-High Graduated Compression Stockings in Preventing Deep Vein Thrombosis in Patients with Hemorrhagic Stroke	Ehsan Azami	Nurs Midwifery Stud.	2017	τυχαιοποιημένη	95	Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης έως το γόνατο vs κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης έως το μηρό
Venous Thromboembolism Following Acute Ischemic Stroke	Keun Hyuk Ko	Journal of Neurocritical Care	2018	προοπτική	52	

**Πίνακας 2: Σύγκριση μελετών**

Σύμφωνα με τη μελέτη **ADOPT** [24], που συνέκρινε την απιξαμπάνη με την ενοξαπαρίνη σε παθολογικούς ασθενείς:

α) δεν προέκυψε υπεροχή της απιξαμπάνης ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που είναι ο θάνατος οφειλόμενος σε θρομβοεμβολική νόσο, πνευμονική εμβολή, συμπτωματική εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση ή ασυμπτωματική εγγύς φλεβική

θρόμβωση κάτω άκρου που ανευρίσκεται με τη βοήθεια υπερήχου την 30η ημέρα (2,71% apixaban vs 3,06% enoxaparin, P=0,44).

β) αποδείχθηκε μη υπεροχή της απιξαμπάνης ως προς το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που είναι οι αιμορραγίες (0,47% apixaban vs 0,19% enoxaparin, P=0,04).

Σύμφωνα με τη μελέτη **MAGELLAN**[25], που συνέκρινε την ριβαροξαμπάνη με την ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη σε οξέος πάσχοντες παθολογικούς ασθενείς:

α) δεν υπάρχει υπεροχή σε κάποιο από τα 2 αντιπηκτικά ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που είναι η εμφάνιση συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά την 10η και 35η ημέρα (2,7% rivaroxaban vs 2,7% enoxaparin, P=0,003- 10η ημέρα και 4,4% rivaroxaban vs 5,7% enoxaparin+placebo, P=0,02- 35η ημέρα)

β) ως προς την εμφάνιση αιμορραγιών (μείζονες και μη) μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζει η ριβαροξαμπάνη (2,8% rivaroxaban vs 1,2% enoxaparin-10 ημέρες και 4,1% rivaroxaban vs 1,7% enoxaparin-35 ημέρες).

Σύμφωνα με τη μελέτη **MARINER**[26], που αξιολόγησε τη ριβαροξαμπάνη σαν θρομβοπροφύλαξη μετά το εξιτήριο παθολογικών ασθενών:

α) υπάρχει υπεροχή της έναντι στην ομάδα που λάμβανε placebo ως προς την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου και θανάτου (0,83% στην ομάδα του rivaroxaban vs 1,1% στην ομάδα του placebo, P=0,14).

β) μη θανατηφόρα θρομβοεμβολική νόσος συνέβη σε ποσοστό 0,18% με τη ριβαροξαμπάνη και 0,42% με το placebo

γ) υπάρχει εμφάνιση αιμορραγίας 0,28% στη ριβαροξαμπάνη έναντι 0,15% στο placebo.

Σύμφωνα με τη μελέτη **EXCLAIM**[27], που αξιολόγησε την παρατεταμένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε οξέος πάσχοντες ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα (σταδίου II):

α) το κυρίαρχο καταληκτικό αποτέλεσμα, που είναι η θρομβοεμβολική νόσος, παρατηρήθηκε στο 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ενοξαπαρίνη και στο 4% αυτών που ελάμβαναν placebo.

β) οι μείζονες αιμορραγίες με την ενοξαπαρίνη παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,8%, ενώ με το placebo σε ποσοστό 0,3%.

γ) υπήρξε περιορισμός σε γυναίκες, σε άτομα άνω των 75 ετών και με περιορισμό κινητικότητας σταδίου I.

Σύμφωνα με τη μελέτη **APEX** [28], που μελέτησε το Betrixaban ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με ΑΕΕ, έδειξε τα εξής αποτελέσματα:

α) η δόση των 80mg αποδείχθηκε πως έχει καλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σχέση με αυτή των 40mg (19ng/ml vs 11ng/ml,  $P<0,01$ )

β) έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα σε εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου/ θανάτου από την ενοξαπαρίνη (6,27% vs 8,39%,  $P=0,23$ ) χωρίς να αυξάνει τις μείζονες αιμορραγίες σε παθολογικούς ασθενείς (4,87% vs 7,06%,  $P=0,01$ ).

Σύμφωνα με τη μελέτη **HESTIA**[29], που χρησιμοποίησε ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (ναδροπαρίνη) ως αρχική θεραπεία και μετά το εξιτήριο χορήγηση κουμαρινικού αντιπηκτικού μέχρι την επίτευξη INR 2-3 για 3 μήνες, έδειξε τα εξής αποτελέσματα:

α) το κυρίαρχο καταληκτικό αποτέλεσμα ήταν η υποτροπή της θρομβοεμβολικής νόσου στο πρώτο τρίμηνο

β) το δευτερεύον καταληκτικό αποτέλεσμα ήταν οι μείζονες αιμορραγίες και ο θάνατος στο πρώτο τρίμηνο

Η μελέτη των **Ehsan Azami et al.** [30] συνέκρινε τη χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης μέχρι το γόνατο και μέχρι το μηρό σε ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ για την πρόληψη εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και έδειξε υπεροχή των καλτσών πάνω από το γόνατο- έως το μηρό.

## 2.5 ΟΡΙΣΜΟΙ

Παρακάτω παρατίθενται κάποιοι βασικοί ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν, τόσο στα αποτελέσματα όσο και σε όλη την έκταση της εργασίας.

**Θρομβοεμβολική νόσος:** η τάση του οργανισμού να δημιουργεί θρόμβους με αποτέλεσμα να προκαλούνται εμβολικά επεισόδια σε διάφορα όργανα.

**Παθολογικοί ασθενείς:** οι ασθενείς με οξύ ή χρόνιο νόσημα που χρήζουν νοσηλείας (π.χ. παθολογικό τμήμα, μονάδα εντατικής θεραπείας).

**Αιμορραγικός κίνδυνος:** ο κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας, μετράται με διάφορα σκορ (π.χ. HAS-BLED, ATRIA, IMPROVE bleed) και ο ασθενής κατατάσσεται σε χαμηλού/μεσαίου/υψηλού κινδύνου. Πρέπει να υπολογίζεται σε κάθε ασθενή με συννοσηρότητες πριν την έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής.

**Θρομβωτικός κίνδυνος:** ο κίνδυνος για εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου (αρτηριακού ή φλεβικού). Μετράται με σκορ (π.χ. CHADS<sub>2</sub>, CHAD<sub>2</sub>-VASC) και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για την έναρξη αντιθρομβωτικής θεραπείας/προφύλαξης.

**Θρομβοπροφύλαξη:** η χρήση φαρμακευτικών ή μηχανικών μέσων για την αποτροπή ενός θρομβωτικού επεισοδίου.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά τις ενέργειες που γίνονται για την αποφυγή εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που διατρέχουν αυτό τον κίνδυνο. Είναι η προτιμώμενη μέθοδος πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου καθώς είναι καλά τεκμηριωμένη και υπάρχει οικονομικό όφελος σε σχέση με τη διαχείριση των ενδεχόμενων επιπλοκών της νόσου. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι νοσηλευόμενοι παθολογικοί ασθενείς έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ. Το 60% όλων των περιπτώσεων ΠΕ συμβαίνει σε νοσηλευόμενους ασθενείς, σε ασθενείς με πρόσφατο εξιτήριο και σε νοσηλευόμενους σε οίκους ευγηρίας. Το 1/3 των νοσηλευόμενων ασθενών καταλήγει έπειτα από εμφάνιση ΠΕ και το 45% αυτών που παίρνουν εξιτήριο εμφανίζουν ΠΕ στο πρώτο τρίμηνο. Η πρωτογενής πρόληψη μπορεί να εφαρμοστεί είτε φαρμακευτικά, είτε μηχανικά βοηθώντας στην αποφυγή θρομβοεμβολικής νόσου. Η επιτυχία της πρωτογενούς προφυλακτικής μεθόδου έγκειται στην ευκολία χρήσης της, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια (αποφυγή αιμορραγιών) και το προσιτό κόστος. Τα μέτρα πρόληψης της ΠΕ σε παθολογικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια νοσηλείας περιλαμβάνουν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μικρών δόσεων, ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, fondaparinux, από του στόματος άμεσως- δρώντα αντιπηκτικά, συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης και κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης καθώς και τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας [31], [32].

#### *Εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου*

Τόσο ο θρομβοεμβολικός όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που νοσηλεύονται με παθολογικά αίτια εξαρτάται από τη φύση της ασθένειας που τους οδηγεί στη νοσηλεία και την ύπαρξη επιπροσθέτων παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς που θεωρούνται ότι έχουν κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης είναι αυτοί που νοσηλεύονται και έχουν έναν τουλάχιστον γνωστό παράγοντα κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Το 5- 10% των θανάτων στους νοσηλευόμενους ασθενείς σχετίζεται με πνευμονική εμβολή, ενώ το 70-80% όλων των μαζικών ΠΕ απαντάται σε νοσηλευόμενους μη- χειρουργικούς ασθενείς [33]. Η πρωτογενής πρόληψη της ΠΕ απαιτεί την αναγνώριση των ασθενών που είναι σε κίνδυνο και την χορήγηση του κατάλληλου είδους προφύλαξης, συνυπολογίζοντας την πιθανότητα αιμορραγίας [34].

Σχετικοί παράγοντες κινδύνου των παθολογικών ασθενών είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η σήψη, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η θρομβοφιλία, η ηλικία άνω των 60 ετών, το ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, η ακινησία άνω των 3 ημερών και πιθανών η αυξημένη τιμή των δ-διμερών. Εκτός αυτών των περιπτώσεων, ασθενείς αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ΠΕ είναι οι ασθενείς με ΑΕΕ (ειδικά αυτοί με παράλυση κάτω άκρων), οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και οι καρκινοπαθείς [35] [33].

Για την αξιολόγηση του θρομβωτικού κινδύνου στους παθολογικούς ασθενείς χρησιμοποιούνται μοντέλα που χρειάζονται περαιτέρω τεκμηρίωση από έρευνες, ωστόσο βασίζονται στην κλινική εμπειρία και στους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Τα μοντέλα αυτά είναι το Padua Prediction Score, το revised GENEVA risk score, το IMPROVE VTE RAM και το IMPROVEDD VTE risk score που αξιολογεί και την τιμή των D-dimers [35], [36]. Τα μοντέλα βασίζονται σε κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η ακινητοποίηση, η ύπαρξη θρομβοφιλίας, καρκίνου και ιστορικού θρόμβωσης. Οι ασθενείς που συγκεντρώνουν αυξημένο αριθμό στα σκορ είναι υποψήφιοι για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη.

Το προγνωστικό μοντέλο **Padua** εφαρμόστηκε σε 1180 παθολογικούς ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 90 ημερών ως προς τον θρομβοεμβολικό τους κίνδυνο. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου (δηλαδή με σκορ<4) παρουσίασαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ποσοστό 0,3%. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (με σκορ≥4) παρουσίασαν επεισόδιο σε ποσοστό 2,2% (οι λαμβάνοντες κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας) και 11% (οι μη λαμβάνοντες κατάλληλη προφύλαξη).

Προγνωστικό μοντέλο PADUA	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΙ
Μειωμένη κινητικότητα	3
Ενεργός καρκίνος	3
Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης (εξαιρούνται οι επιφανειακοί κιρσοί)	3
Γνωστή θρομβοφιλία	3
Πρόσφατο (<1 μήνα) τραύμα ή/και χειρουργείο	2
Ηλικιωμένοι (>70 ετών)	1
Καρδιακή ή/και νεφρική ανεπάρκεια	1
OEM ή ΑΕΕ	1
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	1
Παχυσαρκία (BMI>30)	1
Ενεργός λοίμωξη ή/και ρευματοειδής πάθηση	1
* σκορ ≥4 υποδηλώνει θρομβοεμβολικό κίνδυνο	

**Εικόνα 2: Προγνωστικό μοντέλο PADUA-προσαρμοσμένο και μεταφρασμένο από την παραπομπή [35]**

Το προγνωστικό μοντέλο **IMPROVE** εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στην αντίστοιχη μελέτη παρατήρησης IMPROVE και χρησιμοποιήθηκε σε 15.156 παθολογικούς ασθενείς. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 92 ημέρες από την εισαγωγή τους ως προς τον κίνδυνο θρομβοεμβολής και παρατηρήθηκε ότι αυτοί που δεν είχαν κανένα από τους 4 παράγοντες κινδύνου (ιστορικό φλεβ/σης, θρομβοφιλία, ενεργός καρκίνος, ηλικία > 60) εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ποσοστό 0,4-0,5%. Αντίθετα, όσοι είχαν πάνω από 3 από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου (υψηλό σκορ), εμφάνισαν επεισόδιο σε ποσοστό 8-11%.

Προγνωστικό μοντέλο IMPROVE VTE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΙ
Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης	3
Θρομβοφιλία	2
Παράλυση κάτω άκρου	2
Ενεργός καρκίνος	2
Ακινητοποίηση	1
Νοσηλεία σε ΜΕΘ ή Στεφανιαία μονάδα	1
Ηλικία >60ετών	1
* σκορ 0-1 χαμηλός θρομβωτικός κίνδυνος, σκορ 2-3 μέτριος θρομβωτικός κίνδυνος, σκορ 4 και πάνω υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος	

**Εικόνα 3: Προγνωστικό μοντέλο IMPROVE VTE- προσαρμοσμένο και μεταφρασμένο από την παραπομπή [35]**

Το μοντέλο **IMPROVEDD** είναι το μόνο που αξιολογεί την τιμή των δ-διμερών καθώς σε μέτρηση της τιμής τους σε παθολογικούς ασθενείς μετά το εξιτήριο βρέθηκε αυξημένη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ μέσα στο χρονικό διάστημα των 45 ημερών.

Προγνωστικό μοντέλο IMPROVEDD	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΙ
Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης	3
Θρομβοφιλία	2
Παράλυση κάτω άκρου	2
Ενεργός καρκίνος	2
Ακινητοποίηση ≥ 7 ημέρες	1
Νοσηλεία σε ΜΕΘ ή Στεφανιαία μονάδα	1
Ηλικία >60 ετών	1
Δ-διμερή ≥ 2x ανώτατο φυσιολογικό όριο	2
* σκορ ≥2 υποδηλώνει θρομβοεμβολικό κίνδυνο	

**Εικόνα 4: Προγνωστικό μοντέλο IMPROVEDD- προσαρμοσμένο και μεταφρασμένο από την παραπομπή [35]**

Το προγνωστικό μοντέλο **GENEVA** δοκιμάστηκε σε πολυκεντρική μελέτη 1.478 νοσηλευόμενων παθολογικών ασθενών, απ' τους οποίους το ποσοστό μη λήψης θρομβοπροφύλαξης ήταν 43%. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 90 ημέρες ως προς την εμφάνιση συμπτωματικής θρομβοεμβολικής νόσου ή θανάτου οφειλόμενου σε αυτήν. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου (με σκορ <3) εμφάνισαν επεισόδιο σε ποσοστό 0,6% οι λαμβάνοντες θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία, ενώ σε ποσοστό 0,8% οι μη λαμβάνοντες. Στους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (με σκορ ≥3) παρατηρήθηκε επεισόδιο θρομβοεμβολής σε ποσοστά 3,2% και 3,5% αντίστοιχα.

Αναθεωρημένο σκορ GENEVA	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΣΚΟΡ
Ηλικία ≥65 ετών	1
Προηγούμενη ΕΒΦΘ ή ΠΕ	3
Χειρουργείο ή κάταγμα εντός μηνός	2
Ενεργός καρκίνος	2
Πόνος κάτω άκρου	3
Αιμόπτυση	2
Παλμοί 75-94 /λεπτό	3
Παλμοί ≥95 /λεπτό	5
Πόνος κατά την ψηλάφηση κάτω άκρου και οίδημα	4
0-3 βαθμοί υποδηλώνουν χαμηλή πιθανότητα	
4-10 βαθμοί υποδηλώνουν μέτρια πιθανότητα	
11 και πάνω βαθμοί υποδηλώνουν υψηλή πιθανότητα	

**Εικόνα 5: Αναθεωρημένο σκορ GENEVA-προσαρμοσμένο και μεταφρασμένο από την παραπομπή [36]**

Πολλές φορές το όφελος από τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού και η κλινική εξέταση είναι απαραίτητα βήματα για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου. Η εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου γίνεται κατά την εισαγωγή του ασθενούς και επανεκτιμάται κάθε φορά που αλλάζει η κλινική του εικόνα [34]. Οι ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας και στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών είναι αυτοί με ενεργό αιμορραγία ή ενδοκράνια αιμορραγία, αυτοί που πάσχουν από διαταραχές της πήξης,

θρομβοπενία, ή αιμορραγική διάθεση. Επιπλέον, οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα (εντός 6-12 ωρών) σε κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση με περιοχική αναισθησία δεν μπορούν να λάβουν θρομβοπροφύλαξη. Παρόλο που δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα μοντέλα αξιολόγησης αιμορραγικού κινδύνου σε παθολογικούς ασθενείς, χρησιμοποιούνται δεδομένα από την μελέτη IMPROVE που αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας στους 15.156 παθολογικούς ασθενείς της μελέτης με την επίπτωση της εμφάνισης αιμορραγίας (μείζονος και μη), εντός 14 ημερών από την εισαγωγή, να είναι 3,2%. Οι παράγοντες με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και τη μεγαλύτερη βαθμολογία στο σκορ, αντίστοιχα, είναι το ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, η πρόσφατη αιμορραγία (εντός τριμήνου) και ο αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/microL. Λαμβάνονται υπ' όψη και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αιμορραγίας (εικόνα 6) και συντίθεται το IMPROVE bleed score που αποτελεί εργαλείο στην αρχική αξιολόγηση του ασθενούς [35]. Χρειάζεται, όμως, περαιτέρω έρευνα για να θεωρηθεί έγκυρο και απόλυτα αξιόπιστο και να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο αξιολόγησης από τους κλινικούς ιατρούς.

Προγνωστικό αιμορραγικό μοντέλο IMPROVE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΙ
Νεφρική ανεπάρκεια GFR 30-59 έναντι $\geq 60 \text{ ml/min/m}^2$	1
Άρρεν έναντι Θήλυ φύλου	1
Ηλικία 40-80 έναντι <40 ετών	1,5
Ενεργός καρκίνος	2
Ρευματοειδής πάθηση	2
ΚΦΚ	2
Νοσηλεία σε ΜΕΘ/Στεφανιαία μονάδα	2,5
Νεφρική ανεπάρκεια GFR<30 έναντι $\geq 60 \text{ ml/min/m}^2$	2,5
Ηπατική ανεπάρκεια (INR>1.5)	2,5
Ηλικία $\geq 85$ έναντι <40 ετών	3,5
Αριθμός αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9$ κύτταρα/λίτρο	4
Αιμορραγία τους τελευταίους 3 μήνες	4
Ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος	4,5
*σκορ $\geq 7$ υποδηλώνει υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο	

**Εικόνα 6: Προγνωστικό αιμορραγικό μοντέλο IMPROVE- προσαρμοσμένο και μεταφρασμένο από την παραπομπή [35]**

### 3.2 ΜΕΤΡΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης μίας πνευμονικής εμβολής χωρίζονται σε φαρμακευτικά και μη φαρμακευτικά/ μηχανικά. Οι φαρμακευτικές επιλογές συμπίπτουν με αυτές της θεραπείας, χωρίς να είναι όμως όλες κοινές.

### 3.2.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

#### *Μη κλασματοποιημένη (κλασική) ηπαρίνη*

Είναι ένα θειικός πολυσακχαρίτης της οικογενείας των γλυκοζαμινογλυκανών. Δρα προσκολλώμενη στην αντιθρομβίνη ΙΙΙ ενεργοποιώντας την και με τη σειρά της κάνει συμπλέγματα με τη θρομβίνη και την αναστέλλει. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια. Η δόση της ηπαρίνης τιτλοποιείται με βάση το aPTT. Ο μικρός χρόνος ημιζωής της ηπαρίνης απαιτεί συχνά τη χορήγησή της με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση κατόπιν παρακολούθησης για αλλαγή της δόσης. Μπορεί να χορηγηθεί και υποδορίως. Υπάρχει αντίδοτο και είναι η θειική πρωταμίνη [1], [34].

#### *Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (MMBH)*

Δρουν αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα, έχουν μόνο μικρές αλύσους πολυσακχαριδίων και δεν έχουν σημείο πρόσδεσης με τη θρομβίνη. Η χορήγηση τους δεν απαιτεί έλεγχο εργαστηριακών παραμέτρων για τιτλοποίηση της δόσης. Χορηγούνται υποδόρια και ο τρόπος χορηγήσής τους (μία ή δύο φορές την ημέρα), βασίζεται στο μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής τους. Απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και γι' αυτό το λόγο αποφεύγονται σε ασθενείς με  $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ . Η δοσολογία τους αυξάνεται στα μεγάλα σωματικά βάρη [1] [34].

#### *Fondaparinux (ηπαρινοειδή)*

Είναι ένα συνθετικό αντιπηκτικό που φέρει την ελάχιστη απαιτούμενη ακολουθία πεντασακχαριδίων με την οποία συνδέεται η ηπαρίνη στην αντιθρομβίνη. Είναι ένας έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα και δεν αναστέλλει καθόλου τη θρομβίνη. Το fondaparinux έχει μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής από την ηπαρίνη και δεν προσδένεται ή αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες του πλάσματος ή τα αιμοπετάλια και έτσι δεν σχετίζεται με τη εμφάνιση θρομβοπενίας (HIT). Η χορήγηση του είναι μία φορά την ημέρα, δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος για τιτλοποίηση της δόσης καθώς αυτή χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος (ΣΒ <50 Kg -δόση 5mg, ΣΒ 50-100 Kg -δόση 7,5mg, ΣΒ >100 Kg -δόση 10mg) και αντενδείκνυται σε  $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$  [37].

#### *Από του στόματος αντιπηκτικά*

Τα νεότερα ή άμεσα δρώντα αντιπηκτικά (DOACs) είναι μικρά μόρια που αναστέλλουν άμεσα την ενζυμική δραστηριότητα της θρομβίνης ή του Xa. Τα DOACs που χρησιμοποιούνται στην πρωτογενή πρόληψη της ΦΘΕ είναι το dabigatran, το rivaroxaban, το apixaban, το edoxaban και το betrixaban.

- Το **dabigatran** συνδέεται εκλεκτικά στην καταλυτική θέση του μορίου της θρομβίνης εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης από εκείνη (παράγοντες VIII, XI, V) και μειώνοντας τη μεσολαβούμενη από τη θρομβίνη αναστολή της ινωδόλυσης (παράγοντας XIII). Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 14-17 ώρες και μέγιστη δράση σε 1-3 ώρες. Αποβάλλεται κατά 80% από τους νεφρούς.
- Το **rivaroxaban**, το **apixaban**, το **edoxaban** και το **betrixaban** αποτελούν άμεσους αναστολείς του παράγοντα Xa. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τον ελεύθερο (κυκλοφορούντα) Xa και τον Xa του συμπλόκου της προθρομβινάσης στο θρόμβο. Δεν έχουν δραστηριότητα έναντι των αιμοπεταλίων αλλά δρουν έμμεσα αναστέλλοντας τη συσσώρευσή τους. Η μέγιστη δράση του rivaroxaban είναι σε 2-4 ώρες από τη χορήγηση και ο χρόνος ημιζωής του 7-11 ώρες. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά 33%. Το apixaban εμφανίζει τη μέγιστη δραστηριότητα σε 1-2 ώρες, έχει χρόνο ημιζωής 8-14 ώρες και απεκκρίνεται κατά 27% από τους νεφρούς. Το edoxaban φτάνει στη μέγιστη δραστηριότητα σε 1-2 ώρες από τη χορήγηση, έχει χρόνο ημιζωής 5-11 ώρες και 50% νεφρική απέκκριση. Το betrixaban χορηγείται μία φορά την ημέρα και έχει 37 ώρες ημίσειας ζωής. Απεκκρίνεται κατά 11% από τους νεφρούς και 89% από τα κόπρανα.

Η άμεση έναρξη δράση τους, η χορήγηση σε σταθερή δόση χωρίς ανάγκη monitoring και διατροφικών περιορισμών τα κάνει πιο προσιτά σε σχέση με τα κουμαρινικά. Επίσης, δεν επάγουν τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων ενώ υπάρχουν διαθέσιμα αντίδοτα (idarucizumab για το dabigatran, andexanet-a για τους ανταγωνιστές του Xa). Στα μειονεκτήματά τους έναντι των κουμαρινικών περιλαμβάνεται ο μικρός χρόνος ημιζωής και ο περιορισμός στη χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια [38] [39].

### *Άλλα φάρμακα*

Η ασπιρίνη, ως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, έχει αμφισβητούμενη θέση στη θρομβοπροφύλαξη. Δεν συστήνεται από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, παρά μόνο σε κάποια ορθοπεδικά χειρουργεία μικρού θρομβωτικού κινδύνου ή μεγάλα ορθοπεδικά χειρουργεία, χωρίς να είναι ο ασθενής υψηλού κινδύνου για θρόμβωση, μαζί με μηχανική προφύλαξη. Σε παθολογικούς ασθενείς δεν έχει ένδειξη [34].

Οι στατίνες έχουν, σχεδόν αποδεδειγμένη, αντιφλεγμονώδη δράση και βοηθούν στο μειωμένο σχηματισμό θρόμβων. Ο ρόλος τους στην πρωτογενή πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου δεν είναι ξεκάθαρος και παραμένει αμφιλεγόμενος. Ωστόσο, η μελέτη JUPITER που συνέκρινε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη και placebo έδειξε θετικά αποτελέσματα ως προς τη ΦΘΕ στην ομάδα των στατινών [40], [41].

### 3.2.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ/ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

#### *Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης (Intermittent pneumatic compression –IPC)*

Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης (Εικόνα 10) αποτελούνται από έναν μηχανισμό που παρέχει αέρα (φουσκώνει) σε μία σειρά αεροθαλάμων. Οι αεροθάλαμοι είναι σε σχηματισμό ενδύματος για κάτω άκρο (μπότα), άνω άκρο (μανίκι) ή κάτω και άνω άκρων με κορμό. Η πλήρωση των αεροθαλάμων με αέρα γίνεται από τη συσκευή με τέτοιο τρόπο ώστε να πιέζουν το μέλος, πρώτα περιφερικά και μετά σταδιακά προς το κέντρο. Επίσης, μειώνει τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) αυξάνοντας την ινωδολυτική δραστηριότητα. Χρησιμοποιούνται ως μηχανική θρομβοπροφύλαξη είτε συνεργικά με τις φαρμακευτικές μεθόδους είτε μόνες τους όταν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη στα φάρμακα. Η γνωστή τους παρενέργεια είναι η λύση της συνέχειας του δέρματος, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω μεγαλύτερης ευαλωτότητας. Αντενδείκνυνται σε ανοιχτά έλκη, ισχαιμία των άκρων και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Χρειάζεται προσοχή στη σωστή εφαρμογή και στην κατάλληλη επιλογή μεγέθους [34],[42],[43].





**Εικόνα 7: Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης**

*Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και αντλίες ποδιών*

Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (graduated compression stockings- GCS) (Εικόνα 11) και οι αντλίες ποδιών (foot pumps) (Εικόνα 12) λειτουργούν ενεργοποιώντας την φλεβική αιματική ροή των ποδιών. Συμπιέζουν τις φλέβες και μειώνουν την περιφερική πίεση από τον αστράγαλο προς το μηρό, προωθώντας την επιστροφή του αίματος από τις απομακρυσμένες φλέβες προς το δεξιό κόλπο. Δεν έχουν πολύ ισχυρή ένδειξη ως προς την αποτελεσματικότητα τους στην πρόληψη θρομβώσεων σε παθολογικούς ασθενείς, ωστόσο συστήνονται όταν αντενδείκνυται κάποιο από τα παραπάνω μέτρα. Η χρήση τους γίνεται κυρίως σε χειρουργικούς ασθενείς. Πρέπει και εδώ να δοθεί προσοχή στο σωστό μέγεθος και στη σωστή εφαρμογή. Έχουν τις ίδιες αντενδείξεις με τις IPC [34],[30],[43].



**Εικόνα 8: Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης**



**Εικόνα 9: Αντλία ποδιών**

### *Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας*

Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας είναι μηχανικές συσκευές που τοποθετούνται στην κάτω κοίλη φλέβα υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Ο σκοπός τοποθέτησής τους είναι να εμποδίσουν το θρόμβο που έχει σχηματιστεί σε σημείο κάτω από το ύψος της κάτω κοίλης φλέβας να φτάσει στην πνευμονική κυκλοφορία και να προκαλέσει εμβολή. Άρα, η όποια χρήση τους περιορίζεται σε θρόμβους προερχόμενους από το κατώτερο τμήμα του σώματος. Σχετίζονται με πολλές επιπλοκές, όπως κακή τεχνική τοποθέτησης, μετακίνηση και θρόμβωση του ίδιου του φίλτρου και γι' αυτό δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλή. Πλέον η χρήση τους γίνεται μόνο σε απόλυτη αντένδειξη άλλων προφυλακτικών μέτρων και θεωρούνται εναλλακτική λύση για τοποθέτηση σε πολυτραυματίες. Οι οδηγίες της ACCP δεν τα συνιστούν στην πρωτογενή πρόληψη της ΠΕ, παρά μόνο στην πρόληψη υποτροπής της νόσου, ενώ οι οδηγίες του NICE περιορίζονται μόνο σε ασθενείς πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου που δεν μπορούν να λάβουν φαρμακευτική ή μηχανική προφύλαξη [34], [44], [45].

### 3.3 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας οι παθολογικοί ασθενείς αποτελούν μία μεγάλη και ευρεία οντότητα ως προς τις αιτίες εισαγωγής και τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Όσον αφορά τη συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης κατά το εξιτήριο, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ACCP 2012 προτείνουν τη μη συνέχιση της, παρά μόνον για όσο διαρκεί η νοσηλεία. Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη του A.Spygroulos που αξιολογεί την τιμή των D-dimers κατά τη νοσηλεία, η συνέχιση της προφύλαξης θα πρέπει να γίνεται και κατά το εξιτήριο σε παθολογικούς ασθενείς αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου. Σε αυτή την ομάδα ασθενών ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος μαζί με την ανάγκη για επαρκή προφύλαξη χωρίζεται σε τρεις περιόδους [35] :

- i. Την περίοδο οξείας νοσηλείας (6-14 ημέρες) όπου ο κίνδυνος είναι αυξημένος λόγω της ακινησίας/ περιορισμένης κινητικότητας και της παρόξυνσης της υπάρχουσας ασθένειας
- ii. Την περίοδο μετά το εξιτήριο (έως 45 ημέρες) όπου παράγοντες που σχετίζονται τόσο με την ασθένεια όσο και με τον ίδιο τον ασθενή αυξάνουν

τον κίνδυνο. (Παρόλο που αυτή η περίοδος μπορεί να επεκταθεί έως και 90 ημέρες μετά το εξιτήριο, τα οξέα συμβάντα παρατηρούνται κυρίως τις πρώτες 45 ημέρες).

- iii. Φάση χρόνιας ασθένειας όπου ο κίνδυνος είναι μακροχρόνιος λόγω της ύπαρξης μόνιμης, εγκατεστημένης νόσου.

#### *Επιλογή μεθόδου προφύλαξης*

Το είδος της θρομβοπροφύλαξης που θα χρησιμοποιηθεί (φαρμακευτική ή/και μηχανική) εξαρτάται από διάφορους παράγοντες με κύριο το είδος της ασθένειας του παθολογικού ασθενή. Ο θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να αξιολογούνται κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενή, ωστόσο πρέπει να συνυπολογίζονται οι προτιμήσεις του ασθενή, τα διαθέσιμα μέσα και το κόστος της επιλογής. Λόγω του μεγάλου εύρους των παθολογικών ασθενειών η κατηγοριοποίηση των ασθενών βασίζεται στο θρομβοεμβολικό τους κίνδυνο, ο οποίος υπολογίζεται σύμφωνα με τα προγνωστικά μοντέλα που αναλύθηκαν παραπάνω.

- Ασθενείς χαμηλού κινδύνου: ασθενείς με μικρή διάρκεια νοσηλείας και χωρίς προφανείς παράγοντες κινδύνου δεν λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη. Σε αυτούς συστήνεται γρήγορη κινητοποίηση και χρήση μηχανικών μέτρων (χωρίς να είναι πάντοτε απαραίτητο).
- Ασθενείς μετρίου κινδύνου: ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου και χωρίς παράγοντες αιμορραγίας λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη. Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους είναι η πρώτη φαρμακευτική επιλογή και σε περίπτωση αντένδειξης συστήνεται κλασική ηπαρίνη.
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου: ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό και μικρό αιμορραγικό κίνδυνο λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη, κυρίως με HMMB. Σε αντένδειξη χορηγείται κλασική ηπαρίνη.

#### 3.3.1 ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

- ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΕΕ

Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου είναι αυξημένος κυρίως τον 1<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> μήνα μετά το ΑΕΕ λόγω της παρατεταμένης ακινησίας του ασθενούς και η επίπτωση της ΠΕ είναι 1-3%. Η πνευμονική εμβολή οφείλεται για το 13-25% των πρώιμων

θανάτων στους ασθενείς αυτούς και συμβαίνει συνήθως την δεύτερη με τέταρτη εβδομάδα από την εμφάνιση του επεισοδίου [46].

Η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής επιτυγχάνεται με τη χρήση θρομβοπροφύλαξης και συστήνεται για όλους τους ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιορισμένη κινητικότητα. Η χρήση της κατάλληλης προφυλακτικής μεθόδου εξαρτάται από τον τύπο του εγκεφαλικού.

#### *Οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ*

Η αποφυγή αιμορραγικής υποτροπής του εγκεφαλικού, η χορήγηση ασπιρίνης, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η καλή ενυδάτωση είναι οι βασικές ενέργειες για τη σταθεροποίηση του ασθενή υπό ΑΕΕ. Η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης (IPC) αποτελεί τον μηχανικό τρόπο θρομβοπροφύλαξης και συστήνεται από την στιγμή της διάγνωσης του ΑΕΕ και σε απουσία ή περιορισμό κινητικότητας. Η υποδόρια χορήγηση ηπαρινών σε προφυλακτική δόση ή η από του στόματος λήψη αντιπηκτικών αποτελούν τους φαρμακευτικούς τρόπους θρομβοπροφύλαξης με έναρξη εντός 48 ωρών από τη διάγνωση [47], [48]. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις μικροεγκεφαλικών ή παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών που αντιμετωπίζονται με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και οι περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη υψηλή δόση ηπαρίνης ή από του στόματος αντιπηκτικό για άλλη αιτία [49], [50]. Η αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτικές δόσεις ενδείκνυται σε κάποιες περιπτώσεις ΑΕΕ με μικρά έμφρακτα, ωστόσο σε μεγάλα έμφρακτα πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες δύο εβδομάδες για αποφυγή αιμορραγικών υποτροπών.

Οι φαρμακευτικές επιλογές θρομβοπροφύλαξης συστήνονται όταν έχει περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται  $>30$  ml/min και το σωματικό βάρος είναι σε φυσιολογικά όρια και είναι [49]:

- Υποδόρια έγχυση ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (MMBH) σε προφυλακτική δόση (enoxaparin 40 mg/ημέρα, dalteparin 5000 units/ημέρα, tinzaparin 4500 units/ημέρα, nadroparin 3800 units/ημέρα εάν ΣΒ  $\leq 70$  kg, ή 5700 units/ημέρα εάν ΣΒ  $>70$  kg)
- Υποδόρια έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (MKH) σε προφυλακτική δόση (5000 IU δύο με τρεις φορές την ημέρα)

- Από του στόματος λήψη betrixaban 80 mg/ημέρα (anti-Xa παράγοντας). Στη μελέτη APEX [28] συγκρινόμενο με την ενοξαπαρίνη έδειξε μειωμένη θνητότητα σχετιζόμενη με θρομβοεμβολική επιπλοκή χωρίς αύξηση αιμορραγιών [51], [43].

Υπάρχουν ειδικές περιπτώσεις κατά τις οποίες ο τρόπος χρήσης των προφυλακτικών μέσω των τροποποιείται. Σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, οι MMBH αντικαθίστανται από MKH και η χρήση IPC συνεχίζεται. Κατά την ενδοφλέβια θρομβόλυση η χρήση των IPC μπορεί να ξεκινήσει άμεσα όμως η χρήση των αντιπηκτικών πρέπει να καθυστερήσει ένα 24ωρο από την έγχυση του θρομβολυτικού παράγοντα. Κατά τη χρήση διπλής ανταιοπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΤΙΑ η ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικών πρέπει να αποφεύγεται και να χρησιμοποιούνται μόνο IPC. Σε ασθενείς που ελάμβαναν ήδη αντιπηκτική αγωγή κατά το οξύ ΑΕΕ τοποθετούνται άμεσα IPC ενώ η αγωγή διακόπτεται προσωρινά, για την αποφυγή μετατροπής του ισχαιμικού ΑΕΕ σε αιμορραγικό, και τη θέση της παίρνει η υποδόρια χορήγηση MMBH ή MKH κατά την οξεία φάση, η οποία σταματά με την επανέναρξη των από του στόματος αντιπηκτικών, χωρίς να χρειάζεται συνχορήγηση. Σε αντένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής (π.χ μείζων αιμορραγία ή αιμορραγική μετατροπή του ΑΕΕ) συστήνεται μόνο η χρήση IPC. Σε ασθενείς με έλκη ή κατάγματα κάτω άκρων η χρήση IPC αντενδείκνυται και χορηγείται μόνο η αντιπηκτική αγωγή, ενώ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε σοβαρή περιφερειακή αγγειακή νόσο ή εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση καθώς και όταν ο ασθενής με περιορισμένη κινητικότητα προσπαθεί να περπατήσει, λόγω του κινδύνου πτώσης [46], [52], [53], [54].

#### *Εγκεφαλική αιμορραγία*

Σε περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής ή ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας συστήνεται μόνο η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης. Το ενδεχόμενο έναρξης αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από τον περιορισμό της αιμορραγίας στην πρώτη περίπτωση (sc ηπαρίνη 1-4 ημέρες μετά τον περιορισμό της αιμορραγίας) και τη σταθεροποίηση του ανευρύσματος στη δεύτερη και πάντα σε ασθενείς υπό ακινησία [55]. Μία μετανάλυση τεσσάρων μελετών που συνέκριναν τη χρήση αντιπηκτικών έναντι άλλων μεθόδων σε αιμορραγικά εγκεφαλικά έδειξε πως η χρήση των αντιπηκτικών μείωσε την εμφάνιση ΠΕ (1,7 έναντι 2,9%) [56].

### *Διάρκεια προφύλαξης*

Η πρωτογενής πρόληψη της ΠΕ σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο με τη χρήση μηχανικών ή/και φαρμακευτικών μέσων συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας φάσης νοσηλείας αλλά και κατά την αποκατάσταση και μέχρι ο ασθενής να επανακτήσει πλήρως την κινητικότητα του. Αυτό σημαίνει πως η προφύλαξη θα σταματήσει εάν και εφόσον ο ασθενής επανέλθει πλήρως, ενώ σε περιπτώσεις που υπάρχουν μεγάλα διαστήματα ακινησίας ανάμεσα στην περίοδο αποκατάστασης η προφύλαξη συνεχίζεται [35]. Η απόφαση για τη διάρκεια εξατομικεύεται ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς που αξιολογείται συνεχώς. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες για τους ασθενείς με ΑΕΕ περιορίζονται σε θρομβοπροφύλαξη έως 2 εβδομάδες μετά το οξύ συμβάν με μία μετανάλυση να δείχνει πως η παρατεταμένη χρήση ενοξαπαρίνης (πάνω από 6 εβδομάδες) αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας [57].

### *Μη αποτελεσματικά προφυλακτικά μέτρα*

Το fondaparinux δεν έχει μελετηθεί εκτενώς ως θρομβοπροφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με ΑΕΕ. Μια μελέτη έδειξε ίδια αποτελεσματικότητα με την κλασική ηπαρίνη [37] και οι κατευθυντήριες οδηγίες του ASH 2018 το εντάσσουν στη φαρμακοπροφύλαξη, όμως με χαμηλή ένδειξη (very low certainty). Τα άμεσως-δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (εκτός από το Betrixaban που αναφέρθηκε παραπάνω) δεν έχουν ένδειξη για προφύλαξη έναντι ΠΕ σε ασθενείς με ΑΕΕ. Η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται στην πρωτογενή πρόληψη ΠΕ σε παθολογικούς ασθενείς και άλλωστε διακόπτεται όταν ο ασθενής έχει ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής [43]. Ο νευρομυϊκός ηλεκτρικός ερεθισμός είναι αντικείμενο υπό έρευνα ως προς τη χρήση του ως μέσο πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με ΑΕΕ. Τέλος, οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης δεν έχουν θέση στην πρόληψη της ΠΕ σε ασθενείς με ΑΕΕ [46].

- **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΘ**

Όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου, ακόμη και υπό φαρμακευτική ή/και μηχανική θρομβοπροφύλαξη. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με μείζον τραύμα, πέρα των αιμορραγιών ή των πολλαπλών κακώσεων που μπορεί να

έχουν, εμφανίζουν πολύ συχνά ΠΕ, με αποτέλεσμα να θεωρείται η τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου, σε αυτούς που επιβιώνουν το πρώτο 24ωρο. Τα εμβολικά επεισόδια σε ασθενείς στη ΜΕΘ συμβάλλουν στην κακή πρόγνωση της πορείας του ασθενούς και γι' αυτό επιβάλλεται η λήψη φαρμακευτικής προφυλακτικής αγωγής σε όλους, εκτός αυτών που έχουν σοβαρές αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή. Σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζονται μηχανικά μέσα και μόλις ο ανασταλτικός παράγοντας (π.χ. αιμορραγία) εκλείψει ή τεθεί υπό έλεγχο, συστήνεται έναρξη/συνέχιση των αντιπηκτικών. Ένα ποσοστό 10% νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ εμφανίζουν ΠΕ παρά τη λήψη αντιπηκτικών [36], [58].

Οι παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον ασθενή και αυξάνουν την θρομβοεμβολική πιθανότητα είναι η παχυσαρκία, το ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, η καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, ο αριθμός αιμοπεταλίων  $<50.000/\mu\text{l}$ , η εγκυμοσύνη, η σήψη και το τραύμα. Οι παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης που αφορούν τη νοσηλεία στη μονάδα είναι ο μηχανικός αερισμός, η ακινητοποίηση, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, τα αγγειοσυσπαστικά και οι μεταγγίσεις (κυρίως αιμοπεταλίων). Ακόμη, ο κίνδυνος εμβολής εξαρτάται και από τη φύση της νόσου που οδήγησε τον ασθενή στη ΜΕΘ [59].

Οι προφυλακτικές επιλογές έναντι της ΠΕ σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ περιλαμβάνουν:

- ΜΜΒΗ (5.000 IU Dalteparin sc od, 40 mg Enoxaparin sc od/ 30 mg Enoxaparin sc bid, 65 IU/kg Nadroparin sc od)
- Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (5.000 IU UFH sc bid)
- Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης (IPC)
- Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (GCS)

Τόσο η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη όσο και οι ηπαρίνες μικρού ΜΒ έχουν ένδειξη στην πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στη μονάδα. Πιο συχνή είναι η χρήση των ΜΜΒΗ (κυρίως Dalteparin) καθώς σχετίζονται με καλύτερη πρόληψη ΠΕ και ίδιο ποσοστό αιμορραγιών με την ΜΚΗ [60], [61], [62]. Είναι πιο εύχρηστες λόγω της μίας ημερήσιας δόσης και της ρυθμισμένης δοσολογίας από τον κατασκευαστή που μειώνει τον κίνδυνο ανθρώπινου λάθους. Ωστόσο, σε περιπτώσεις επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, γεγονός συχνό για αυτή την ομάδα ασθενών,

όπως και χρήσης αγγειοσυσπαστικών και γενικευμένου οιδήματος πρέπει να γίνεται έλεγχος των επιπέδων anti-Xa παράγοντα στο αίμα γιατί επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Τέλος, σε κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min χορηγείται MKH και σε περιπτώσεις θρομβοπενίας οφειλόμενη στην ηπαρίνη, δίνεται fondaparinux [59], [44]. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα δεν έχουν ένδειξη στους ασθενείς της ΜΕΘ, καθώς δεν υπερέχουν έναντι των MMBH και προφανώς δεν γίνεται να ληφθούν από την πλειοψηφία των ασθενών. Συστήνονται κατά την έξοδο του ασθενή [58].

Τα μηχανικά μέτρα προφύλαξης έναντι ΠΕ σε ασθενείς στη μονάδα ενδείκνυνται μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης φαρμακευτικών μέτρων λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται βοηθητικά των φαρμακευτικών και έχουν θέση και οι κάλτσες και οι συσκευές συμπίεσης, αναλόγως πάντα την κατάσταση των κάτω άκρων του ασθενή (αντένδειξη σε μεγάλα έλκη, κατάγματα, σοβαρό τραύμα). Ως μοναδική μέθοδος προφύλαξης καλύτερη ένδειξη έχουν οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης [44], [59]. Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας δεν συστήνονται σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Η μοναδική περίπτωση τοποθέτησης τους είναι η απόλυτη αντένδειξη φαρμακευτικής και άλλου είδους μηχανικής προφύλαξης (π.χ. πολυτραυματίες). Για την εφαρμογή τους ως προφύλαξη έναντι ΠΕ πρέπει πρώτα να γίνει υπερηχογράφημα κάτω άκρων που να υποδεικνύει εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση [58].

#### *Διάρκεια προφύλαξης*

Απ' τη στιγμή που ο ασθενής νοσηλεύόμενος σε ΜΕΘ είναι υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο είναι σαφές ότι η χρήση μέτρων πρόληψης γίνεται καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του στη ΜΕΘ. Κατά τη σταθεροποίηση της κατάστασης του και την επερχόμενη νοσηλεία σε τμήμα ο κίνδυνος είναι μικρότερος θεωρητικά, αλλά πρέπει να εξατομικεύεται από τους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση που έχει ο ασθενής και να αξιολογείται συνεχώς με βάση τα μοντέλα εκτίμησης θρομβωτικού κινδύνου (CHADS-VASc, IMPROVE VTE, Padua Prediction Score, revised GENEVA risk score). Η τιμή των D-dimers κατά τη νοσηλεία φαίνεται πως βοηθά στην κατηγοριοποίηση αυτών των ασθενών. Η συνέχιση της προφύλαξης θα πρέπει να γίνεται και κατά το εξιτήριο σε παθολογικούς



ασθενείς αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου, για διάστημα ακόμη και έως 45 ημέρες [35].

- ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

Η λοίμωξη με τον νέο κοροναϊό SARS-CoV2 έχει εγείρει μεγάλη ανησυχία ως προς τη διαχείριση των ασθενών για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Καθώς ο συνήθης έλεγχος για ύπαρξη θρομβοεμβολικής νόσου είναι δύσκολος σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του ιού, οι κλινικοί ιατροί λαμβάνουν σοβαρά υπ' όψη την αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης που συνδέεται με τη νόσο. Ήδη οι αρχικές μελέτες έδειξαν άμεση συσχέτιση της λοίμωξης COVID-19 με θρομβωτική διάθεση, ειδικά στους ασθενείς με βαριά πνευμονία και αυξημένους βιοχημικούς δείκτες θρόμβωσης (επίπεδα D-dimers, ινωδογόνου, παράγοντα VIII). Οι παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου του ασθενή (αυξημένη ηλικία, παχυσαρκία, ιστορικό θρόμβωσης, ενεργός καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης) επιβαρύνουν την κλινική πιθανότητα λόγω της ακινησίας ή περιορισμένης κινητικότητας που επιβάλλει η νόσος [63].

Κρίνεται, λοιπόν, αναγκαία η πρωτογενής πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου και ιδιαίτερα της ΠΕ, σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με SARS-CoV2, είτε είναι διασωληνωμένοι στη ΜΕΘ, είτε σε λιγότερο βαριά κατάσταση, σε κλινική COVID. Από τα μέτρα προφύλαξης που αναλύθηκαν παραπάνω, την ισχυρότερη ένδειξη έχει η αντιπηκτική αγωγή. Τα μηχανικά μέσα χρησιμοποιούνται επικουρικά ή σε απόλυτη αντένδειξη των φαρμακευτικών [64],[65].

#### *Ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 σε ΜΕΘ*

Χαρακτηριστικό των ασθενών που νοσηλεύονται με βαριά πνευμονία από SARS-CoV2 είναι η πολύ αυξημένη τιμή D-dimers (έως και εξαπλάσια της ανώτερης φυσιολογικής), διαταραχές πήξης οφειλόμενες στη σήψη (sepsis induced coagulopathy-SIC) και η ανεύρεση μικροθρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία. Δεν έχει αποδειχθεί εάν οι αιμοποιητικές διαταραχές οφείλονται στη δράση του ιού ή στην οξεία φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού από τον κατακλυσμό των κυτταροκινών μετά τη λοίμωξη [63].

Η καλύτερη θρομβοπροφυλακτική στρατηγική σε ασθενείς στη ΜΕΘ δεν είναι γνωστή ακόμη. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως σε επίπεδο πρόληψης η

προφυλακτική έως μεσαία δοσολογία MMBH (enoxaparin 40-60 mg/day) έχει θετικά αποτελέσματα και βελτιώνει την πρόγνωση, ενώ χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις όταν η τιμή των D-dimer είναι πολύ υψηλή και υπάρχουν στοιχεία ARDS. Σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγείται κλασική ηπαρίνη, ενώ σε ακραία σωματικά βάρη (>120kg) η δόση πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως (έως και 50% αύξηση της προφυλακτικής δόσης). Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης έχουν θέση στην πρόληψη όταν δεν υπάρχει αντένδειξη (π.χ. έλκη, τραύματα κάτω άκρων) [64],[66]

#### *Ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 εκτός ΜΕΘ*

Οι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 νοσηλεύονται όταν εμφανίσουν βαριά συμπτώματα της νόσου και χρήζουν ενυδάτωσης και υποστηρικτικών μέτρων. Σε όσους ασθενείς νοσηλευτούν λόγω βεβαρυμμένης κατάστασης εφαρμόζεται θρομβοπροφύλαξη. Αυτή περιλαμβάνει κλασική ηπαρίνη 2-3 φορές την ημέρα, MMBH μία φορά ημερησίως, fondaparinux (δεν είναι πολύ συχνό λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής) και σε ασθενείς με λιγότερους παράγοντες κινδύνου χορηγούνται DOACs (προσοχή διότι αλληλεπιδρούν με αντικά, ανοσοκατασταλτικά κι άλλα φάρμακα που χορηγούνται υποστηρικτικά). Εδώ, βρίσκουν εφαρμογή τα μοντέλα αξιολόγησης θρομβωτικού κινδύνου (Padua VTE, IMPROVE VTE),ωστόσο ακολουθείται μία καθολική τακτική στη χορήγηση προφυλακτικών (φαρμακευτικών/ μηχανικών) μέτρων ακόμη και στους ασθενείς με χαμηλά scores [64], [66].

#### *Διάρκεια προφύλαξης*

Στους ασθενείς που έχουν νοσηλευθεί με SARS-CoV2 και έχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο συστήνεται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη και μετά το εξιτήριο καθώς παρατηρείται πενταπλάσιος κίνδυνος εμβολής (και ειδικά μαζικής ΠΕ) τις πρώτες 3 εβδομάδες. Τόσο οι MMBH (enoxaparin, dalteparin, tinzaparin) όσο και τα DOACs (rivaroxaban, betrixaban) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όμως τα δεύτερα σχετίζονται με εμφάνιση αιμορραγιών [64]. Η χορήγηση τους κυμαίνεται από 14 ημέρες έως έναν μήνα, λαμβάνοντας όμως πάντα υπ' όψη τους παράγοντες κινδύνου του κάθε ασθενή η διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής εξατομικεύεται [64], [67].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών που αναλύθηκαν και τη μελέτη της ευρύτερης βιβλιογραφίας, η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής πραγματοποιείται είτε με φαρμακευτικούς παράγοντες, είτε με μηχανικούς, είτε με συνδυασμό και των δύο μεθόδων.

Από τα μηχανικά μέτρα προφύλαξης οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης χρησιμοποιούνται πιο συχνά από τις κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και έχουν εφαρμογή σε περισσότερες ομάδες ασθενών. Οι κάλτσες δεν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΑΕΕ και γενικά, εν ελλείψει αντενδείξεων, προτιμώνται οι IPC έναντι των καλτσών στους οξέος πάσχοντες παθολογικούς ασθενείς. Όσον αφορά την αποκλειστική χρήση καλτσών έχει αποδειχθεί πως οι κάλτσες που καλύπτουν το σκέλος έως το μηρό είναι πιο αποτελεσματικές από αυτές που φθάνουν έως το γόνατο.

Ανάμεσα στις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και στην κλασική ηπαρίνη δεν υπάρχει διαφορά ως προς το όφελος στη χρήση τους, με εξαίρεση την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπου προτιμάται η κλασική ηπαρίνη. Σε περιπτώσεις θρομβοκυτοπενίας οφειλόμενης σε ηπαρίνη, χορηγείται fondaparinux.

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά χορηγούνται σε παθολογικούς ασθενείς εφόσον είναι σε θέση για από του στόματος λήψη (δεν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς διασωληνομένους στη ΜΕΘ και στην οξεία φάση των ΑΕΕ).

Χρησιμοποιούνται, επίσης, και στο follow-up μετά το εξιτήριο σαν θρομβοπροφύλαξη έναντι της ΠΕ έως το διάστημα των 45 ημερών, αξιολογώντας τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή. Από τα αντιπηκτικά, αυτά για τα οποία έχουν γίνει μελέτες για τη χρήση τους ως προφύλαξη θρομβοεμβολικής νόσου, είναι η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη, η μπετριξαμπάνη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Δ. Πολυζωγόπουλος and Β. Πολυχρονόπουλος, *Κλινική Πνευμονολογία*, Β., vol. Γ. Αθήνα, 2005.
- [2] S. V Konstantinides *et al.*, “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS),” *Eur. Heart J.*, vol. 41, no. 4, Jan. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- [3] J. A. Heit, “Epidemiology of venous thromboembolism,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 12, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
- [4] J. A. Heit, “The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management,” *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 21, no. 1. 2006, doi: 10.1007/s11239-006-5572-y.
- [5] A. M. Wendelboe and G. E. Raskob, “Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects,” *Circ. Res.*, vol. 118, no. 9, 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- [6] D. G. Raptis, K. I. Gourgoulisanis, Z. Daniil, and F. Malli, “Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece,” doi: 10.1186/s12959-020-0215-7.
- [7] M. K. Puurunen, P. N. Gona, M. G. Larson, J. M. Murabito, J. W. Magnani, and C. J. O'Donnell, “Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study,” *Thromb. Res.*, vol. 145, 2016, doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.033.
- [8] C. R. Keenan and R. H. White, “The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism,” *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 13, no. 5, Sep. 2007, doi: 10.1097/MCP.0b013e3281eb8ef0.
- [9] Y. Tang *et al.*, “Ethnic Differences in Out-of-Hospital Fatal Pulmonary Embolism,” *Circulation*, vol. 123, no. 20, May 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976134.
- [10] D. Schneider, D. E. Lilienfeld, W. Im, N. Brunswick, and E. J. Bloustein, “The Epidemiology of Pulmonary Embolism: Racial Contrasts in Incidence and In-Hospital Case Fatality,” 2006.
- [11] P. N. Apenteng, F. D. R. Hobbs, A. Roalfe, U. Muhammad, C. Heneghan, and D. Fitzmaurice, “Incidence of venous thromboembolism in care homes: A prospective cohort study,” *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 67, no. 655, 2017, doi: 10.3399/bjgp17X688873.
- [12] M. Turetz, A. T. Sideris, O. A. Friedman, N. Tripathi, J. M. Horowitz, and L. H. Charney, “Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism,” 2018, doi: 10.1055/s-0038-1642036.
- [13] E. Previtali, P. Bucciarelli, S. M. Passamonti, I. Martinelli, and A. Bianchi Bonomi, “Risk factors for venous and arterial thrombosis,” *Blood Transfus*, vol. 9, pp. 120–158, 2011, doi: 10.2450/2010.0066-10.
- [14] Martin Riedel, “VTE Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis,” *Heart*, vol. 85, pp. 229–240, 2001, doi: 10.1136/heart.85.2.229.
- [15] M. Righini, H. Robert-Ebadi, and G. Le Gal, “Diagnosis of acute pulmonary embolism,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 15, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1111/jth.13694.
- [16] N. Chopra, P. Doddamreddy, Grewal, and Kumar, “An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals,” *Int. J. Gen. Med.*, Jan. 2012, doi: 10.2147/IJGM.S25027.
- [17] V. F. Tapson, “Acute Pulmonary Embolism,” 2008. [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
- [18] T. Henzler *et al.*, “CT imaging of acute pulmonary embolism,” *Journal of Cardiovascular*

- Computed Tomography*, vol. 5, no. 1. Elsevier Inc., pp. 3–11, Jan. 01, 2011, doi: 10.1016/j.jcct.2010.10.001.
- [19] P.-Y. Le Roux *et al.*, “Pulmonary Scintigraphy for the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism: A Survey of Current Practices in Australia, Canada, and France,” *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.2967/jnumed.115.157743.
  - [20] K. L. Wang *et al.*, “Management of venous thromboembolisms: Part i. the consensus for deep vein thrombosis,” *Acta Cardiol. Sin.*, vol. 32, no. 1, 2016, doi: 10.6515/ACS20151228A.
  - [21] P. D. Stein and F. Matta, “Noninvasive Imaging in Pulmonary Embolism According to Age and Gender,” doi: 10.1177/1076029612462763.
  - [22] JASON WILBUR and BRIAN SHIAN, “Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy,” *Am. Acad. Fam. Physicians*, pp. 295–302, 2017.
  - [23] P. Prandoni, “Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study,” *Eur. J. Haematol.*, vol. 89, no. 4, Oct. 2012, doi: 10.1111/ejh.12002.
  - [24] S. Z. Goldhaber *et al.*, “Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 23, pp. 2167–2177, 2011, doi: 10.1056/nejmoa1110899.
  - [25] A. T. Cohen *et al.*, “Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 6, pp. 513–523, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1111096.
  - [26] A. C. Spyropoulos *et al.*, “Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 12, pp. 1118–1127, 2018, doi: 10.1056/nejmoa1805090.
  - [27] R. D. Hull *et al.*, “Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM study,” *J Thromb Thrombolysis*, vol. 22, pp. 31–38, 2006, doi: 10.1007/s11239-006-7732-5.
  - [28] C. M. Gibson *et al.*, “The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial,” *Am. Heart J.*, vol. 185, pp. 93–100, 2017, doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.004.
  - [29] W. ZONDAG *et al.*, “Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, no. 8, Aug. 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x.
  - [30] E. Azami, M. Abedzadeh-Kalahroudi, M. Dianati, and Z. Sadat, “Comparison of Knee-High and Thigh-High Graduated Compression Stockings in Preventing Deep Vein Thrombosis in Patients with Hemorrhagic Stroke,” *Nurs. Midwifery Stud.*, vol. 6, no. 1, Aug. 2016, doi: 10.5812/nmsjournal.33509.
  - [31] M. K. Gould *et al.*, “ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES,” 2012, doi: 10.1378/chest.11-2297.
  - [32] W. H. Geerts *et al.*, “Prevention of Venous Thromboembolism,” *Chest*, vol. 133, no. 6, Jun. 2008, doi: 10.1378/chest.08-0656.
  - [33] W. Huang, F. A. Anderson, F. A. Spencer, A. Gallus, and R. J. Goldberg, “Risk-assessment models for predicting venous thromboembolism among hospitalized non-surgical patients: a systematic review,” doi: 10.1007/s11239-012-0780-0.
  - [34] R. Cooray and C. Lake, “Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 19, no. 9, 2018, doi: 10.1016/j.mpaic.2018.06.007.

- [35] A. C. Spyropoulos and G. E. Raskob, "New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients," *Thromb. Haemost.*, vol. 117, no. 09, Nov. 2017, doi: 10.1160/TH17-03-0168.
- [36] M. B. Streiff and B. D. Lau, "Thromboprophylaxis in nonsurgical patients," *Hematology*, vol. 2012, no. 1, Dec. 2012, doi: 10.1182/asheducation.V2012.1.631.3798925.
- [37] C. T. Hackett *et al.*, "Safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in ischemic stroke," *Thromb. Res.*, vol. 135, no. 2, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.041.
- [38] Y. Okumura *et al.*, "Design and rationale for the Japanese Registry of Rivaroxaban Effectiveness & Safety for the Prevention of Recurrence in Patients with Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism (J'xactly) study," *BMJ Open*, vol. 8, p. 20286, 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2017-020286.
- [39] J. A. Sterne *et al.*, "HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness," 2017, doi: 10.3310/hta21090.
- [40] F. A. Orsi, S. C. Cannegieter, and W. M. Lijfering, "Statin Therapy to Revert Hypercoagulability and Prevent Venous Thromboembolism: A Narrative Review," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 45, no. 08, Nov. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1687911.
- [41] A. Wallace *et al.*, "Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism," *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, vol. 7, no. S3, Dec. 2017, doi: 10.21037/cdt.2017.09.12.
- [42] Y. M. Arabi *et al.*, "Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 14, Apr. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1816150.
- [43] Menaka Pai and James D Douketis, "Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults," .
- [44] Elizabeth Benjamin, "Thromboembolism and prevention in the severely injured trauma patient," , Oct. 14, 2020.
- [45] A. Malhotra, S. Kishore, D. Trost, D. C. Madoff, and R. S. Winokur, "Inferior Vena Cava Filters and Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism," *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 35, no. 2, 2018, doi: 10.1055/s-0038-1642038.
- [46] M. Dennis, V. Caso, L. J. Kappelle, A. Pavlovic, and P. Sandercock, "European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke," doi: 10.1177/2396987316628384.
- [47] A. T. Cohen *et al.*, "Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial," *BMJ*, vol. 332, no. 7537, Feb. 2006, doi: 10.1136/bmj.38733.466748.7C.
- [48] D. G. Sherman *et al.*, "The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison," *Lancet*, vol. 369, no. 9570, Apr. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60633-3.
- [49] Powers *et al.*, "2018 Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke e47," doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [50] J. I. Weitz *et al.*, "Thromboprophylaxis with Rivaroxaban in Acutely Ill Medical Patients with Renal Impairment: Insights from the MAGELLAN and MARINER Trials," *Thromb. Haemost.*, vol. 120, no. 03, Mar. 2020, doi: 10.1055/s-0039-1701009.

- [51] C. M. Gibson *et al.*, “Symptomatic event reduction with extended-duration betrixaban in acute medically ill hospitalized patients,” *Am. Heart J.*, vol. 198, pp. 84–90, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.015.
- [52] Γ. Ντάιος, Γ. Ανδρικόπουλος, and Ε. Αρναούτογλου, “Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Ένας κλινικός οδηγός από το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή και τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών,” *ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ*, Sep. 2017.
- [53] K. H. Ko *et al.*, “Venous Thromboembolism Following Acute Ischemic Stroke: A Prospective Incidence Study,” *J. Neurocritical Care*, vol. 11, no. 2, Dec. 2018, doi: 10.18700/jnc.180068.
- [54] S. R. Kahn *et al.*, “Prevention of VTE in Nonsurgical Patients,” *Chest*, vol. 141, no. 2, Feb. 2012, doi: 10.1378/chest.11-2296.
- [55] S. TONARELLI and R. HART, “Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage,” *Semin. Cerebrovasc. Dis. Stroke*, vol. 5, no. 3, Sep. 2005, doi: 10.1053/j.scds.2006.01.008.
- [56] M. PACIARONI, G. AGNELLI, M. VENTI, A. ALBERTI, M. ACCIARRESI, and V. CASO, “Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, no. 5, May 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04241.x.
- [57] Koto Ishida, “Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with acute stroke.”
- [58] K. Boonyawat and M. Crowther, “Venous Thromboembolism Prophylaxis in Critically Ill Patients,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 41, no. 01, Feb. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1398386.
- [59] C. Minet *et al.*, “Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis,” *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, Dec. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-1003-9.
- [60] W. Alhazzani, W. Lim, R. Z. Jaeschke, M. H. Murad, J. Cade, and D. J. Cook, “Heparin Thromboprophylaxis in Medical-Surgical Critically Ill Patients,” *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 9, Sep. 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104.
- [61] Cook D. and Meade M, “Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 14, Apr. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1014475.
- [62] R. A. Fowler *et al.*, “Cost-effectiveness of Dalteparin vs Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients,” *JAMA*, vol. 312, no. 20, Nov. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.15101.
- [63] B. Bikdeli *et al.*, “COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, no. 23, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [64] A. C. Spyropoulos *et al.*, “Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 8, Aug. 2020, doi: 10.1111/jth.14929.
- [65] Z. Zhai *et al.*, “Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines,” 2020, doi: 10.1055/s-0040-1710019.
- [66] M. Moll *et al.*, “VTE in ICU Patients With COVID-19,” *Chest*, vol. 158, no. 5, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.07.031.
- [67] L. K. Moores *et al.*, “Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With

Coronavirus Disease 2019,” *Chest*, vol. 158, no. 3, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559.